



## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 2002145885 A

(43) Date of publication of application: 22.05.2002

(51) Int. Cl. C07D501/12

C07D501/20, C07D501/24, C07D501/59

(21) Application number: 2000290561

(22) Date of filing: 25.09.2000

(30) Priority: 30.09.1999 JP 1127908G  
04.09.2000 JP 2000287059

(71) Applicant: OTSUKA CHEM CO LTD

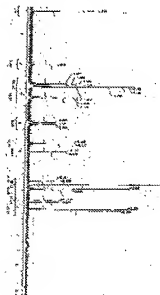
(72) Inventor: MORIYOSHI TAKASHI  
UOSAKI YASUHIRO  
SUZUKI DAISUKE  
SEO YOSHIKA(54) METHOD FOR PRODUCING 3-CEPHEM  
DERIVATIVE CRYSTAL

## (57) Abstract.

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new method for producing a crystal by which a high-purity 3-cephem derivative in a crystal state is obtained from an amorphous powder or an oil of the 3-cephem derivative having extremely important stability thereof.

SOLUTION: This method for producing the 3-cephem derivative crystal is characterized by carrying out crystallization of the 3-cephem derivative in the form of the amorphous powder or the oil by using a good solvent and a poor solvent comprising carbon dioxide in a supercritical or a subcritical state and thereby providing the 3-cephem derivative in the crystal state.

COPYRIGHT: (C)2002, JPO



(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-145885

(P2002-145885A)

(43) 公開日 平成14年5月22日 (2002.5.22)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	チーコード <sup>7</sup> (参考)
C 0 7 D 501/12		C 0 7 D 501/12	4 C 0 7 5
501/20		501/20	
501/24		501/24	
501/59		501/59	

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2000-290561 (P2000-290561)

(22) 出願日 平成12年9月25日 (2000.9.25)

(31) 優先権主張番号 特願平11-279050

(32) 優先日 平成11年9月30日 (1999.9.30)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2000-267059 (P2000-267059)

(32) 優先日 平成12年9月4日 (2000.9.4)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000208901  
大塚化学株式会社  
大阪府大阪市中央区大平通3丁目2番27号

(72) 発明者 森吉 孝  
徳島県徳島市西沢賀町中興5-87

(72) 発明者 魚崎 孝弘  
徳島県徳島市中常三島町2-9-5

(72) 発明者 鈴木 大助  
徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化学株式会社徳島研究所内

(74) 代理人 100091536  
弁理士 田村 巖

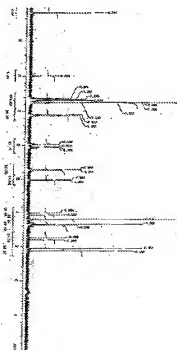
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 3-セフェム誘導体結晶の製造方法

(57) 【要約】

【課題】 その安定性が非常に重要な3-セフェム誘導体の、非晶質粉末または油状物から高純度の結晶状態の3-セフェム誘導体を得る新規な結晶の製造方法を提供する。

【解決手段】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素からなる貧溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素からなる貧溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項2】 3-セフェム誘導体の製造工程における反応液に、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項3】 超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素に、3-セフェム誘導体の製造工程における反応液を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

【請求項4】 超臨界状態の二酸化炭素を用いる請求項1～3の製造方法。

【請求項5】 亜臨界状態の二酸化炭素を用いる請求項1～3の製造方法。

【請求項6】 非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒に溶解させ、請求項1記載の方法によって得られた結晶を種晶として用いて晶析させることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、例えば現在幅広く使用されている医薬品抗生物質であるセフィキシム、セフチラム、セフジニル（最新抗生物質要覧、酒井 克治、第83、85及び86ページ）等の医薬品中間体

の、新規な結晶化方法により得られる結晶状態の3-セフェム誘導体の製造方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】 従来より3-セフェム誘導体の晶析には、基質溶解性の高い良溶媒と基質溶解性の低い貧溶媒の組み合わせによる晶析法が一般に用いられている。しかし、これら従来法では貧溶媒が良溶媒中に拡散する際に、晶析系内で部分的に貧溶媒濃度が高くなり、この部分で急激に析出するため、結晶核の形成が速くならず、非晶質粉末になる場合が多い。またこのため、不純物を抱き込む場合が多く、得られる3-セフェム誘導体の純度が向上しない場合が多い。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 非晶質粉末は結晶粉末に比べ、濾過の際に濾布濡れや目づまり等のトラブルが起りやすく、濾過時間が非常に長くなるとともに、洗浄不良による純度の低下という問題が生じやすい。従来法による3-セフェム誘導体の晶析法では、使用溶剤に対する基質溶解度の温度依存性が大きいので、一般に室

温付近の温和な条件では濾過ロスが増加し、十分な収率が得られない。

【0004】 さらに3-セフェム誘導体は有機溶剤と強い親和性を持つため、有機溶剤を多量に使用する従来の晶析法では、有機溶剤の収率が多くなり、乾燥による残留溶媒の除去が非常に困難となる場合が多い。また、非晶質粉末の3-セフェム誘導体は、一般に熱安定性が低く、高温での乾燥が難しいため、真空中での乾燥が必要となっていた。このため、従来の晶析方法では非晶質粉末しか得られなかった3-セフェム誘導体の新規な晶析方法の開発が強く望まれていた。

【0005】 一方、新しい結晶化技術として超臨界状態の二酸化炭素を貧溶媒として用いる結晶化法も試みられており、報告されている【化学工学シンポジウムシリーズ：Vol.49, P.P.200-205 (1995)、出光技報：35巻5号, P.P.600-606 (1992)等】。これらの報告は、本来結晶性の安定な物質における晶析技術に関するものであり、従来法では非晶質粉末しか得られていないような不安定な化合物に対する結晶化の可能性は示唆されていない。

【0006】 本発明の課題はその安定性が非常に重要な3-セフェム誘導体の、非晶質粉末または油状物から高純度の結晶状態の3-セフェム誘導体を得る新規な結晶の製造方法を提供することにある。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒及び、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素からなる貧溶媒を用いて晶析を行うことにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0008】 また本発明は3-セフェム誘導体の製造工程における反応液に、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。さらに本発明は超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素に、3-セフェム誘導体の製造工程における反応液を加圧下に導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0009】 本発明者らは、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素が、非常に大きな浸透性と拡散性を持つと同時に、有機化合物（基質）と強いクラスター形成能を持っている点に着目した。また、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素は圧力と温度を僅かに変化させるのみで、有機化合物（基質）の溶解度を自由に制御できる特性に着目した。

【0010】 すなわち、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素を貧溶媒として用いると、その大きな浸透性及び拡散性により、基質を溶解した良溶媒中にすばや

く均質に反応拡散すると同時に3-セフェム誘導体とクラスタを形成して3-セフェム誘導体同志の分子間距離が接近し、結晶格子が形成し易くなると考えた。そこで、本発明者らは、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素を資溶媒とする3-セフェム誘導体の資溶媒解析法を、種々の良溶媒、温度、圧力等の組み合わせのもとに検討した結果、非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体から、高純度、高収率で結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることに成功した。

【0011】ここで得られた結晶は、非常に高純度で安定性の高いものであった。さらには3-セフェム誘導体の良溶媒溶液のかわりに、反応液を用いることも可能で、直接結晶状態の目的3-セフェム誘導体を高純度で得ることができる。また、常圧ではガス状である二酸化炭素を資溶媒として用いているため、得られた結晶は常圧に戻すのみで残留溶剤をほとんど含まない乾燥結晶が容易に得られる。このように、超臨界状態もしくは亜臨界状態の二酸化炭素を資溶媒として用いる全く新しい晶析法を開発することにより高純度、高安定な結晶を残留溶剤を含まない形で容易に単離精製する事が可能となり、本発明の完成に至った。

【0012】尚、通常は3-セフェム誘導体単独の結晶が得られるが、3-セフェム誘導体及び良溶媒の組合せによっては包接化合物を形成する場合があり、本発明ではこれらの場合をも包含する。具体的に例えば3-セフェム誘導体として7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸-p-メトキシベンジルエステル、良溶媒としてジメチルホルムアミド(DMF)の組合せを使用した場合、両者により包接化合物が生成する。包接化合物とは2種の分子が適当な条件で組み合わせると結晶ができるとき、一方の分子がトンネル形、層状または網状構造をつくり、その隙間に他の分子が入り込んだ構造の化合物のことである。

【0013】さらに本発明は非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体を、良溶媒中に溶解させ、請求項1記載の方法によって得られた結晶を標品として用いて晶析させることを特徴とする3-セフェム誘導体結晶の製造方法に係る。

【0014】即ち例えば上記請求項1記載の方法により、一旦超臨界状態若しくは亜臨界状態の二酸化炭素を資溶媒として用いる晶析方法により結晶状態の3-セフェム誘導体を得ておけば、その後は超臨界状態若しくは亜臨界状態の二酸化炭素を何ら用いることなく、極めて容易に非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体から3-セフェム誘導体結晶を得ることができる。このような簡単な方法により高純度の3-セフェム誘導体結晶が得られるのは本発明により初めて達成されたものである。

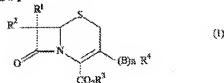
【0015】

【発明の実施の形態】本発明において3-セフェム誘導

体としては例えば式(1)の3-セフェム誘導体を例示できる。

【0016】

【化1】



(1)

【0017】【式中、R<sup>1</sup>又はR<sup>2</sup>は同一又は異なっているてもよく、水素原子、ハロゲン原子、基-OR<sup>3</sup>（R<sup>3</sup>は置換基を有することのある低級アルキル基、アリール基又はベンジル基を示す。）、置換基を有することのあるアミノ基、保護されたアミノ基を示す。R<sup>3</sup>は水素原子またはカルボン酸保護基をあらわし、Bは低級アルキレン基、低級アルケニレン基、nは0又は1を示す。R<sup>4</sup>は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、ホルミル基、それ自身環状構造を有しているも良い第3アミノ基、基-OR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は前記と同じ）、基-SR<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>は置換基を有することのある低級アルキル基、低級アルケニレン基、ベンジル基、アリール基、又は複素環式炭化水素基を示す）、基-OSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>（R<sup>4</sup>はハロゲン原子或いは置換基を有することのある低級アルキル基又はアリール基を示す）。

【0018】本発明では非晶質粉末または油状物の3-セフェム誘導体に良溶媒を加えて溶液としたのち、あるいはその製造工程における反応液に、超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素を加圧下を導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることができる。また本発明では超臨界状態あるいは亜臨界状態の二酸化炭素に、3-セフェム誘導体の製造工程における反応液を加圧下を導入することにより、結晶状態の3-セフェム誘導体を得ることができる。

【0019】本明細書において示される各基は、具体的には以下に示す通りである。尚、特にことわらない限り、ハロゲン原子は、フッ素、塩素、溴素、ヨウ素であり、低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルキル基であり、低級アルケニレン基は、メチレン基、エチレン基、プロピレン基、テトラメチレン基等の炭素数1~4の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基であり、低級アルケニル基は、ビニル基、プロペン基、ブテン基等の炭素数2~4の直鎖状又は分枝状のアルケニル基であり、低級アルケニレン基は、ビニレン基、プロペンレン基、ブテンレン基等の炭素数2~4の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味する。又、アリール基としては、例えばフェニル基、ナフチル基等を意味し、複素環式炭化水素基として

5

は、例えばフェニル基、フリル基、ビベリジル基、ピリジル基、イミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、テトラゾリル基、チアゾリル基、ペンゾチアゾリル基、チアゾピリル基等の1~4個のヘテロ原子を含む4~6員環状物及びその塩を有する基を意味する。

【0020】 $R^1$ 及び $R^2$ で示される、置換基を有することのあるアミノ基としては、アミノ基の他に、低級アルキル基、基-CO-CH(X)Y、又は基-CO-C(=Q-Z)Yが置換したアミノ基を挙げることができる。ここで、Xは水素原子、アミノ基、基-COA(Aは置換基を有することのある複素環式炭化水素基である。)で置換されたアミノ基を表す。Yは、シクロヘキサジフェニル基、置換基を有することのあるフェニル基、又は置換基を有することのある複素環式炭化水素基を挙げることができる。Zは低級アルキル基、水酸基、基-OR<sup>3</sup>を挙げることができる。Qはメチリジン基又は窒素原子を表す。

【0021】 $R^4 \sim R^7$ における低級アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、メルカプト基、アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基等を例示できる。 $R^8$ における複素環式炭化水素基の置換基としては、低級アルキル基、ハロゲン原子、カルボキシル基、水酸基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基、メルカプト基、アリール基、アルキルチオ基、アリールチオ基等を例示できる。

【0022】 $R^1$ で示される保護されたアミノ基としては、プロテクトリブグルーピングオーガニックシンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene 著、1981年、以下単に「文獻」という)の第7章(第218~287頁)に記載されている各種の基の他、フェニルアセトアミド、p-メチルフェニルアセトアミド、p-メトキシフェニルアセトアミド、p-クロロフェニルアセトアミド、p-ブロモフェニルアセトアミド、フェニルアセトアミド、p-メチルフェニルアセトアミド、p-メトキシフェニルアセトアミド、p-クロロフェニルアセトアミド、p-ブロモフェニルアセトアミド、フェニルモノクロロアセトアミド、フェニルジクロロアセトアミド、フェニルトリクロロアセトアミド、フェニルアセトキシアセトアミド、a-オキソフェニルアセトアミド、ベンズアミド、p-メチルベンズアミド、p-メトキシベンズアミド、p-クロロベンズアミド、p-ブロモベンズアミド、フェニルグリシリルアミドやアミノ基の保護されたフェニルグリシリルアミド、p-ヒドロキシフェニルグリシリルアミドやアミノ基及び水酸基の一方又は両方が保護されたp-ヒドロキシフェニルグリシリルアミド等アミド類、ブタリイミド、ニトフルイミド等イミド類を例示できる。フェニルグリシリルアミド及びp-ヒドロキシフェニルグリシリルアミドの

6

ミノ基の保護基としては、上記文獻の第7章(第218~287頁)に記載されている各種基を例示できる。また、p-ヒドロキシフェニルグリシリルアミドの水酸基の保護基としては、上記文獻の第2章(第10~72頁)に記載されている各種基を例示できる。

【0023】さらに式(2)で示される基も例示できる。

【0024】

【化2】



【0025】(ここでR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一又は異なってもよく、それぞれ水素原子、低級アルキル基、アリール基、又は複素環式炭化水素基を示し、或いはR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>はそれらがお互いに結合していてもよい環状基をあらわす。)

【0026】 $R^8$ で示されるカルボン酸の保護基としては、上記文獻の第5章(第152~199頁)に示されている各種基の他、アリール基、ベンジル基、p-メトキシベンジル基、p-ニトロベンジル基、ジフェニルメチル基、トリクロロメチル基、tert-ブチル基等を例示できる。 $R^9$ で示されるそれ自身環状構造を有していてもよい第3アミノ基としては、例えばジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジシクロプロピルアミノ基、モルホリノ基、ピロジニル基、ピペラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基等を例示できる。

【0027】本発明で使用される良溶媒としては、メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルキルアルコール類、蟻酸メチル、蟻酸エチル、蟻酸プロピル、蟻酸ブチル、酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチル等の低級アルキルカルボン酸の低級アルキルエステル類、アセトン、メチルエチルケトン、メチルプロピルケトン、メチルブチルケトン、メチルイソブチルケトン、ジエチルケトン等のケトン類、ジエチルエーテル、エチルプロピルエーテル、エチルブチルエーテル、ジプロピルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジブチルエーテル、メチルセロソルブ、ジメチルセロソルブ等のエーテル類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジオキソラン等の環状エーテル類、アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、バレロニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、アニソール等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタン、トリクロロエタン、ジブromoエタン、プロピレンジクロライド、四塩化炭素、フロン類等のハロゲン化炭化水素類、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等の脂肪族炭

化水素類、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン等のシクロアルカン類、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等のアミド類、ジメチルスルホキシド等のジアルキルスルホキシドを挙げることができる。ここで良溶媒とは本発明の 3-セフェム誘導体を溶解する溶媒を意味する。これらの有機溶媒は 1 種単独で又は 2 種以上混合して使用される。これらの溶媒は、式 (1) の化合物 1 kg 当たり、通常 0.1 L ~ 200.0 L 程度、好ましくは 1 ~ 100 L 程度使用される。

【0028】また、これらの有機溶媒は必要に応じて水を含んでいてもよい。含んでいても良い水の割合は、使用する有機溶媒に対し 0.1 ~ 20 容量%、好ましくは 0.5 ~ 10 容量% 使用するのがよい。

【0029】二酸化炭素の臨界点は温度 31℃、圧力 7.3 MPa であり、これを超える温度と圧力をもつ二酸化炭素を超臨界二酸化炭素という。臨界点に僅かに達しない温度 (20 ~ 30℃ 付近)、圧力 (6 ~ 7.2 MPa 付近) を持つ二酸化炭素を亜臨界二酸化炭素という。本発明で使用する超臨界または亜臨界状態の二酸化炭素の圧力としては、通常 3 ~ 40 MPa 程度、望ましくは 6 ~ 30 MPa 程度がよい。品析を行う温度としては、圧力との兼ね合いもあるが、通常 5℃ ~ 70℃ 程度、好ましくは 20℃ ~ 50℃ 程度がよい。

【0030】超臨界または亜臨界二酸化炭素と有機溶剤の割合 (V/V) は、使用する有機溶剤、基質、二酸化炭素の品析時の温度、圧力によっても異なるが、通常 10 : 90 ~ 99 : 1 程度、望ましくは 30 : 70 ~ 90 : 10 程度がよい。ここで使用される超臨界または亜臨界二酸化炭素は、圧力を下げるにより容易に回収することが可能であるため、品析、濾過、洗浄において回収された二酸化炭素を、再度超臨界または亜臨界状態にした同収二酸化炭素を使用することも可能である。

【0031】本発明においては非晶質粉末あるいは油状物の原料から、高純度で高安定性の結晶を残留溶媒を含まない形で容易に単離精製する事が可能である。また、二酸化炭素は、無公害、不燃性であり圧力、温度を調整するのみで容易に回収再使用が可能である。

【0032】本発明の超臨界状態もしくは亜臨界状態の二酸化炭素を溶媒として用いる結晶化方法によって得られた結晶を種晶として用いて品析させることを特徴とする 3-セフェム誘導体結晶の製造方法において、非晶質粉末または油状物の 3-セフェム誘導体を溶解する溶剤としては、上記 3-セフェム誘導体結晶を得るときに非晶質粉末または油状物の 3-セフェム誘導体を溶解させる良溶媒と同じ有機溶媒を用いることができる。これらの有機溶媒は 1 種単独で又は 2 種以上混合して使用される。これら有機溶媒の使用量としては、3-セフェム誘導体の溶解量が過飽和度又は過飽和に近い状態になるように用いるのがよい。

【0033】また上記の良溶媒である有機溶媒に比較すれば 3-セフェム誘導体の溶解性に劣る溶媒 (比較溶媒) を必要に応じて併用できる。かかる比較溶媒としては例えば水、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン等を例示できる。溶媒の使用量は有機溶媒に対して 0.1 ~ 20 容量%、好ましくは 0.5 ~ 10 容量% とするのがよい。種晶の使用量は、使用する非晶質粉末もしくは油状物に対して 0.1 ~ 10 重量% 程度とするのが好ましい。本発明の種晶を使用する結晶化方法は -10 ~ 30℃ の範囲内で行うのが好ましい。本発明の種晶を使用する結晶化方法においても、適用する 3-セフェム誘導体と使用する溶媒との組み合わせによって、包埋化合物種晶となる場合がある。

#### 【0034】

【実施例】次に参考例および実施例をあげて、本発明の新規な結晶化方法について、より具体的に説明するが、本発明はそれらの参考例や実施例のみに限定されるものではない。

#### 20 【0035】参考例 1

3 L のナス型フラスコにイソプロピルアルコール 200 ml を入れ、予め 3℃ に冷却する。これは別に、7-フェニルアセトアミド 3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル非晶質粉末 120 g (純度 88%) のジメチルホルムアミド 120 ml の溶液を調製する。十分に冷却したイソプロピルアルコール中に上記ジメチルホルムアミド溶液を滴下し、内温を 5℃ ~ 10℃ に保ちながら 1 時間攪拌すると、7-フェニルアセトアミド 3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルの粉末が析出する。熟成終了後、析出したものを濾過する。濾過後、5℃ のイソプロピルアルコール 300 ml で洗浄する。10 Torr、45℃ で 12 時間乾燥すると 7-フェニルアセトアミド 3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル 105.6 g が得られた。このものの融点を測定した結果、明確な融点を持たず、156℃ 付近より分解炭化を起こしたため、非晶質粉末であると判明した。(純度 89.0%、収率 89.0%)

#### 40 【0036】実施例 1

容量 500 ml の焼酎フィルター付き耐圧容器に 7-フェニルアセトアミド 3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステル非晶質粉末 120 g (純度 88%) の 2% 含水ジメチルホルムアミド 120 ml の溶液を仕込む。次に内温を 35℃ に保ちながら、二酸化炭素を 15 MPa まで攪拌しながら圧入する。さらに、内温を 45℃ に昇温して 30 分間攪拌熟成すると、結晶が析出する。熟成終了後、析出した結晶をこの温度で濾過し 35℃ の超臨界二酸化炭素 100 g で洗浄、脱圧を行うと乾燥した結晶 120.8 g が得

られた。< m. p. 159.1℃ >

【0037】得られた結晶の<sup>1</sup>H-NMRスペクトル[<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm]を図1に示す。図1から明らかな様に、該結晶の主要ピークは、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルのそれと一致した。また、該NMRスペクトルにはジメチルホルムアミド由来の2.880 (s, 3H)、2.954 (s, 3H)、8.010 (s, 1H)の3つのピークを有していた。また、NMRスペクトルの積分比から、該結晶が、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルとジメチルホルムアミドとを50モル%ずつ含む包絡結晶体(純度95%、収率94.0%)であることが確認された。

#### 【0038】実施例2

容量500mlの焼結フィルター付き耐圧容器に、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物120g(純度87%)の塩化メチレン120mlの溶液を仕込む。次に内温を20℃に保ちながら、二酸化炭素を15MPaまで攪拌しながら圧入する。この、温度・圧力を保ったまま30分間攪拌熟成すると、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルが結晶体として析出する。熟成終了後、析出した結晶をこの温度で過濾し35℃の超臨界二酸化炭素100gで洗浄、脱圧を行うと乾燥した7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル109.9g(純度95%、収率100%)が明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。< m. p. 176.5℃ >

\* 3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル109.9g(純度95%、収率100%)が明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。< m. p. 176.5℃ >

#### 【0039】実施例3

容量500mlの焼結フィルター付き耐圧容器に二酸化炭素を15MPaまで圧入する。次に内温を25℃に保ちながら、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル120g(純度87%)のジメチルホルムアミド120mlの溶液を高圧ポンプにて耐圧容器に圧入していく。すると直ちに、7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステルが結晶体として析出する。析出した結晶をこの温度で過濾し、25℃の超臨界二酸化炭素100gで洗浄、脱圧を行うと乾燥した7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル109.9g(純度95%、収率100%)が明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。< m. p. 176.5℃ >

#### 【0040】実施例4~8

表1に示す3-セフェム誘導体の非晶性粉末または油状の化合物、さらにはこれら化合物の合成反応終了後の反応液を用いて、二酸化炭素を貧溶剤として晶析を行い、目的の結晶性粉末を得た。これらの反応結果のまとめを表1に示す。

#### 【0041】

##### 【表1】

実施例	4	5	6	7	8
溶剤	*A	*B	*C	*D	*E
溶剤	DX	DMF	MDC	DEF	DEF
溶剤	120ml	120ml	120ml	120ml	83.7g
晶析温度(℃)	25	35	20	20	35
状態	超臨界	超臨界	超臨界	超臨界	超臨界
晶析圧力(MPa)	9	30	6	6	20
晶析時間(min)	10	30	60	30	10
重量(g)	13.4	104.3	109.9	99.1	13.4
純度(%)	98	96	95	93	98
収率(%)	97	100	100	96	97
融点(℃)	176.4	157.0	176.5	196.5	176.4

#### 【0042】基質

\*A: 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステル油状物20g(純度68%)

\*B: 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物120g(純度80%)

\*C: 7-フェニルアセトアミド-3-ヒドロキシ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状物120g(純度87%)

\*D: 7-フェニルアセトアミド-3-クロロ-3-セフェム-4-カルボン酸ジフェニルメチルエステル油状

物120g(純度80%)

\*E: 7-フェニルアセトアミド-3-クロロメチル-3-セフェム-4-カルボン酸p-メトキシベンジルエステルを18.6g、不純物として無機化合物を12.6g、有機化合物を4.9g含有する合成反応後の反応液120ml

#### 【0043】溶剤

DX: 1,4-ジオキサン

DMF: N,N-ジメチルホルムアミド

MDC: ジクロロメタン

DEF: N,N-ジエチルホルムアミド

#### 【0044】実施例9

7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルの非晶質粉末 1.2 g (純度 80%) を室温下に 4 ml の DMF に溶解後、攪拌しながら水 0.4 ml を滴下した。水冷下で 20 分間攪拌した後、実施例 1 で得られた包接化合物結晶を種晶として 2~3 mg 加えて攪拌を続けたところ、10 分程度で結晶が析出し始めた。さらに、水冷下で 1 時間程度攪拌した後、濾過し、ジエチルエーテルで洗浄した後、減圧乾燥して 7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルのジメチルホルムアミド包接化合物 0.99 g (純度 95%、収率 84.5%) が、明確な融点を持つ結晶性粉末として得られた。<m.p. 159.1℃>

#### 【0045】 参考例 2

本発明により得られた結晶性 7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルは、セフィキシム等の重要な合成中間体となる。実施例 1 により得られた結晶性 7-フェニルアセトアミド-3-ホルミル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルのジメチルホルムアミド包接化合物をメチルトリアニルホスホンウムアイソグaidid及び炭酸ナトリウムと反応させ、7-フェニルアセトアミド-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸 p-メトキシベンジルエステルとし、五塩化燐/ピリジンで処理した後、イソブタノールを加えて、7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カル

ボン酸 p-メトキシベンジルエステル塩酸塩とする。フェノールを加え、45℃で 1 時間反応させて、7-アミノ-3-ビニル-3-セフェム-4-カルボン酸を得る。この化合物を特開昭 63-20435 号公報記載の方法によりセフィキシムへと導くことができる。

#### 【0046】

【発明の効果】本発明は従来技術に比較して、以下に示すような長所を有している。

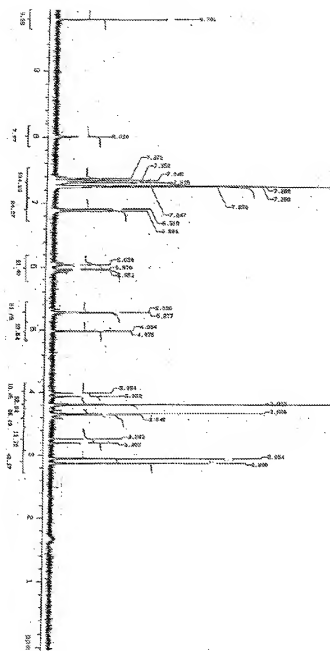
- 1) 非晶質粉末あるいは油状物の原料から、結晶性の目的物を得ることができる。
- 2) 1 回の晶析操作でより高純度の物質を得ることができる。
- 3) 二酸化炭素を除去するだけで目的物が得られ、乾燥のための熱エネルギーコストが低い。
- 4) 超臨界流体の大きな拡散能により、タール状の粘調な原料反応液からも速やかに目的成分を結晶化できる。
- 5) 二酸化炭素は、無公害、不燃性、安価でリサイクルが容易である。
- 6) 一旦超臨界状態若しくは亜臨界状態の二酸化炭素を貧溶液として用いる晶析方法により結晶状態の 3-セフェム誘導体を得ておけば、その後は超臨界状態若しくは亜臨界状態の二酸化炭素を何ら用いることなく、極めて容易に非晶質粉末または油状物の 3-セフェム誘導体から 3-セフェム誘導体結晶を得ることができる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】実施例 1 で得られた本発明の 3-セフェム誘導体結晶の  $^1\text{H-NMR}$  スペクトルを示す。



【図1】



フロントページの続き

(72)発明者 瀬尾 芳香  
徳島県徳島市川内町加賀須野463 大塚化  
学株式会社徳島研究所内

Fターム(参考) 4C075 AA03 AA06 AA07 AA08 BA02  
CC02 CC13 CD08 DE02 DE06  
DE11 DE52 DE53 DE56 EE02  
EE06 EE07 EE10 FF01 GG01  
HH01 KK05 LL08 LL10 MM02